



**Anticuerpos Monoclonales COVID 19:  
Bamlanivimab y Etesivimab**

Centro de Evaluación de la Evidencia para las  
Decisiones en Salud

**Instituto Global de Excelencia Clínica**

---

Presidencia de Salud e Innovación  
Presidencia de Operaciones y Gestión  
Sanitaria



## Contenido

<b><u>RESUMEN EJECUTIVO .....</u></b>	<b><u>3</u></b>
<b><u>METODOLOGÍA .....</u></b>	<b><u>4</u></b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>5</b>
<b>TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES.....</b>	<b>5</b>
<b>COVID-19 .....</b>	<b>5</b>
<b><u>PICOTS DE LA EVALUACIÓN .....</u></b>	<b><u>7</u></b>
<b><u>ESTUDIOS CLÍNICOS.....</u></b>	<b><u>7</u></b>
<b><u>RESULTADOS CLÍNICOS .....</u></b>	<b><u>8</u></b>
<b><u>REACCIONES ADVERSAS FDA (2021) .....</u></b>	<b><u>11</u></b>
<b><u>OTROS RESULTADOS EVALUADOS.....</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>ESTUDIOS OBSERVACIONALES .....</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-SARS-COV-2 Y VARIANTES DE INTERÉS DEL SARS-COV-2 .....</u></b>	<b><u>19</u></b>
<b><u>CONCLUSIONES: .....</u></b>	<b><u>19</u></b>
<b><u>CONSIDERACIONES ADICIONALES.....</u></b>	<b><u>20</u></b>
<b><u>REFERENCIAS.....</u></b>	<b><u>21</u></b>
<b><u>ANEXOS.....</u></b>	<b><u>25</u></b>
<b>ANEXO 1. EVALUACIÓN GRADE DE ARTÍCULOS DE CHEN Y LUNDGREN DEL BAMLANIVIMAB ...</b>	<b>25</b>
<b>ANEXO 2. EVALUACIÓN DEL ESTUDIO DE GOTTLIEB: BAMLANIVIMAB MÁS ETESEVIMAB .....</b>	<b>27</b>
<b>ANEXO 3. ECUACIÓN DE BÚSQUEDA.....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXO 4. CATWOE .....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXO 5. TOXICIDAD .....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXO 6. CALIDAD DE VIDA .....</b>	<b>30</b>

<b>ANEXO 7. ANÁLISIS INCIDENCIA, PREVALENCIA, MORTALIDAD Y MORBILIDAD .....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXO 8. ANÁLISIS PESTLEE (POLÍTICO, ECONÓMICO, SOCIAL, TECNOLÓGICO, LEGAL, ÉTICO Y ECOLÓGICO).....</b>	<b>31</b>

<b>Título</b>	Evaluación de Tecnología en Salud: Anticuerpos Monoclonales Bamlanivimab o su combinación con Etesevimab en pacientes con diagnóstico de COVID-19
<b>Código de Identificación</b>	27022021ELIH
<b>Área Solicitante</b>	COVID-191. Keralty Public Health Crisis Committee
<b>Fecha de Solicitud</b>	17/02/2021
<b>Fecha de respuesta</b>	27/02/2021
<b>Fecha actualización</b>	19/05/2021
<b>Fecha actualización</b>	15/06/2021
<b>Fecha actualización</b>	31/10/2021

### Resumen Ejecutivo

El 27 de Octubre de 2021, la FDA comunico que el bamlanivimab y etesevimab, administrados juntos, no están autorizados para su uso en los territorios y jurisdicciones de EE. UU., en los que la frecuencia combinada publicada más recientemente de variantes resistentes a bamlanivimab y etesevimab supere el 5%. Es necesario entender que a diferencia del monitoreo y vigilancia en salud pública que realiza el CDC, la FDA y el NIH en los EE.UU, no todos los sistemas de salud en el mundo, pueden identificar ni monitorear el comportamiento de las nuevas variantes para orientar esta limitante en su aplicación (1). El Bamlanivimab o su combinación con Etesevimab pueden ser potencialmente eficaces en el manejo del COVID-19 de pacientes no hospitalizados y con síntomas muy leves de la enfermedad; sin embargo, las recomendaciones de las agencias reguladoras (FDA y EMA) aun reconocen la incertidumbre que persiste en las conclusiones de los estudios Fase II-III publicados recientemente en revistas evaluadas por pares; por ejemplo, <8,2% de los pacientes incluidos en los estudios presentaban comorbilidades, <4,9% tenían condiciones inmunopresoras o recibía medicamentos que generan inmunopresión luego es cuestionable la indicación de riesgo de progresión de la infección en pacientes con formas leves de la enfermedad. También, otros reportes informan que la terapia con bamlanivimab + etesevimab induce mutaciones de escape inmunológico del SARS-CoV-2 y deterioro clínico secundario en pacientes con COVID-19 con neoplasias malignas de células B y finalmente, que el bamlanivimab tiene efectos limitados contra las variantes beta y gamma y no es

eficaz contra la variante delta. Por lo tanto, los beneficios de bamlanivimab / etesevimab en la fase III del estudio BLAZE-1 pueden deberse únicamente al etesevimab, y esto debe probarse (2–6). Adicionalmente se suman los sesgos propios de la información publicada por el fabricante en varios de los preprint (2). Estos medicamentos no están aprobados para uso general, persisten bajo la figura de uso de emergencia y aún se encuentran en investigación y su perfil farmacológico sólo se conoce parcialmente. Únicamente se ha autorizado su uso de emergencia en los EE.UU. El beneficio combinado de disminuir ingreso a los servicios de emergencias o de una hospitalización parece probable únicamente en pacientes con síntomas muy leves de la infección por SARS-CoV-2 y con tiempos variados de inicio de síntomas (dos a diez días) los cuales son necesarios determinar para definir el momento adecuado de infusión con aMb. Es alta la incertidumbre del punto ideal de inicio de la terapia y se desconocen los efectos reales en pacientes asintomáticos.

### Metodología

Se realizó una evaluación de tecnología de acuerdo con lo establecido en el documento manual metodológico de evaluación de tecnologías en salud Matriz de Análisis de decisión Multicriterio del Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC).

Los siguientes son los pasos empleados:

1. Identificar claramente la tecnología y uso específico
2. Elaborar el PICOTS
3. Elaborar el CATWOE de la Tecnología (Anexo)
4. Establecer la ecuación de búsqueda (Anexo)
5. Establecer la incidencia y prevalencia del problema que va a resolver la tecnología. (Anexo)
6. Establecer la severidad de la enfermedad que se atenderá con la tecnología (Anexo)
7. Establecer la evaluación ética del uso de la tecnología (Anexo)
8. Establecer la evaluación social del uso de la tecnología (Anexo)
9. Establecer la evaluación legal del uso de la tecnología (Anexo)
10. Establecer la evaluación ambiental del uso de la tecnología (Anexo)
11. Establecer el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología (Anexo)
12. Establecer la sobrevivencia aportada por la tecnología a los pacientes. (Anexo)
13. Establecer el efecto en el bienestar del cuidador/la familia. (Anexo)

## 14. Los estudios se evalúan empleando la metodología GRADE (Anexo)

### Antecedentes

#### Terapia con anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (aMb) se empezaron a producir desde 1975, aprobándose su comercialización a partir de 1986 (7). Los aMb se utilizan por su capacidad de unirse a una sustancia específica del organismo pudiendo con ello imitar, bloquear o provocar cambios con los que activa procesos precisos, proporcionando una intervención terapéutica eficaz (8). La premisa sobre la que se usan los aMb en enfermedades como el COVID-19 es que pueden bloquear la proteína de unión al virus (espiga) con lo cual se reduciría la proliferación del virus y la gravedad de la enfermedad (8)

#### COVID-19

El COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2(9), tiene un amplio espectro de gravedad que va desde una forma asintomática hasta un síndrome respiratorio agudo grave que requiere ventilación mecánica(10). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una escala de progresión clínica del COVID-19 que se usa de forma adicional para valorar el impacto de las estrategias terapéuticas(11).

**Figura 1.** Estadios de progresión de COVID-19 según OMS

Estado	Descriptor	Puntuación
No Infectado	No infectado; no se detecta ARN viral	0
Enfermedad leve ambulatoria	Asintomático; ARN viral detectado	1
	Sintomático; independiente	2
	Sintomático; necesita asistencia	3
Hospitalizado: enfermedad moderada	Hospitalizado; sin oxigenoterapia*	4
	Hospitalizado; oxígeno por máscara o cánulas nasales	5
Hospitalizados: enfermedades graves	Hospitalizado; oxígeno por VNI o alto flujo.	6
	Intubación y ventilación mecánica, pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥150 o SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥200	7
	Ventilación mecánica pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <150 (SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200) o vasopresores	8

	Ventilación mecánica pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <150 y vasopresores, diálisis o ECMO	9
<b>Muerte</b>	Muerte	10

Fuente: WHO (2020). ECMO= oxigenación por membrana extracorpórea. FiO<sub>2</sub>=fracción de oxígeno inspirado. VNI=ventilación no invasiva. pO<sub>2</sub>=presión parcial de oxígeno. SpO<sub>2</sub>=saturación de oxígeno. \*Si está hospitalizado sólo para el aislamiento, registrar el estado como para un paciente ambulatorio.(11)

### Descripción de la tecnología.

El Bamlanivimab (LY-CoV555, también conocido como LY3819253), es un aMb sintético derivado de una de las primeras muestras de sangre obtenidas de un paciente recuperado de COVID-19 en Estados Unidos.

AbCellera descubrió inicialmente el bamlanivimab en colaboración con el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID), posteriormente se desarrolló en colaboración con Eli Lilly & Co. El bamlanivimab consta de dos cadenas ligeras idénticas de 214 aminoácidos y dos cadenas pesadas idénticas de 455 aminoácidos cada una; la región Fc no está modificada. El bamlanivimab se produce en células de ovario de hámster chino (CHO). Con base en los resultados del análisis interino realizado al ensayo clínico de fase 2 (BLAZE-1), la FDA concedió al bamlanivimab la autorización de uso de emergencia el 10 de noviembre de 2020, y el 9 febrero de 2021 autorizó el uso de emergencia del bamlanivimab en combinación con el etesevimab con base en la revisión de los datos del ensayo de fase II/III BLAZE-1, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en curso, y del ensayo de fase II BLAZE-4 (12)

El bamlanivimab, inyección, 700 mg/20 mL, es una solución acuosa estéril y sin conservantes que debe diluirse utilizando una solución de infusión precargada de cloruro de sodio al 0,9%, retirando y desechando 70 mL de cloruro de sodio al 0,9% de la bolsa de infusión, y transfiriendo después 20 mL de bamlanivimab de 700 mg/20 mL a la bolsa de infusión de cloruro de sodio al 0,9%. El bamlanivimab incluye una etiqueta del vial y/o un etiquetado de la caja que está claramente marcado como " autorización de uso de emergencia" (12)

Por otra parte, el Etesevimab al igual que el Bamlanivimab es un aMb IgG1 neutralizantes que se une a epítomos distintos pero superpuestos dentro del dominio de unión al receptor de la proteína de la espiga del SARS-CoV2. El etesevimab es un aMb humano variante de la IgG1 que consta de 2 polipéptidos idénticos de cadena ligera compuestos por 216



aminoácidos cada uno y 2 cadenas pesadas idénticas. polipéptidos idénticos de cadena ligera, de 216 aminoácidos cada uno, y 2 polipéptidos idénticos de cadena pesada idénticos compuestos de 449 aminoácidos producidos por una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) y un peso molecular de 145000 daltons. El bamlanivimab inyectable, 700 mg/20 mL, y el etesevimab, 700 mg/20 mL, son soluciones estériles, libres de conservantes, de transparentes a opalescentes e incoloras a ligeramente amarillas a ligeramente marrones, que deben diluirse antes de la infusión. Un vial de bamlanivimab (20 mL) y dos viales de etesevimab (40 mL) deben añadirse a una bolsa de infusión precargada de cloruro sódico al 0,9%, tal como se describe en la hoja informativa para el profesional sanitario. El bamlanivimab autorizado incluye una etiqueta de vial y/o un etiquetado de cartón que está claramente marcada como "Para uso bajo la Autorización de Uso de Emergencia (EUA)". El etesevimab autorizado incluye una etiqueta de vial y/o un etiquetado de cartón que está claramente marcado "para uso bajo autorización de uso de emergencia (eua)" y "debe administrarse con bamlanivimab".

Los viales de bamlanivimab, inyección, 700 mg/20 mL, y etesevimab, inyección, 700mg/20 mL deben almacenarse en viales sin abrir bajo temperatura refrigerada de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) en la caja original para protegerlos de la luz hasta el momento de su uso. La solución de infusión diluida de bamlanivimab y etesevimab puede conservarse hasta 24 horas a temperatura refrigerada (2°C a 8°C [36°F a 46°F]) y hasta 7 horas a temperatura ambiente (20°C a 25°C [68°F a 77°F]) incluyendo el tiempo de infusión (12)

### **PICOTS de la Evaluación**

**Población:** personas con enfermedad de COVID-19 diagnosticada

**Intervención:** uso de Bamlanivimab

**Comparador:** otras terapias farmacológicas, manejo médico no farmacológico y no hacer nada.

**Outcomes:** carga viral, progresión de la enfermedad, calidad de vida, toxicidad

**Tiempo:** dada la naturaleza nueva del medicamento se incluyen estudios de cualquier duración.

**Settings (Ambientes):** se incluyen manejo ambulatorio (consultorio y casa), así como hospitalización.

### **Estudios Clínicos**

Al revisar la evidencia sobre el Bamlanivimab se encontraron 14 estudios clínicos registrados en la plataforma de clinical trials (ver tabla1), 2 estudios completos



aleatorizados, controlados y doble ciego, 7 en proceso de reclutamiento y 4 activos sin reclutamiento. El medicamento bamlanivimab ha sido aprobado para uso de emergencia por la FDA, se han publicado tres estudios aleatorizados controlados, dos de uso de bamlanivimab (13,14) y un tercero que comparó la respuesta frente a la combinación bamlanivimab con etesevimab (15)

**Tabla 1.** Estudios clínicos en proceso de ejecución en Clínicl Trials

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
1	A Real World Study of Bamlanivimab in Participants With Mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	Completed	No Results Available	COVID-19	Drug: Bamlanivimab
2	At-Home Infusion Using Bamlanivimab in Participants With Mild to Moderate COVID-19	Completed	No Results Available	Covid19	Drug: bamlanivimab
3	A Study to Assess if a Medicine Called Bamlanivimab is Safe and Effective in Reducing Hospitalization Due to COVID-19	Active, not recruiting	No Results Available	Covid19	Biological: Bamlanivimab
4	Use of Monoclonal Antibodies for the Treatment of Mild to Moderate COVID-19 in Non-Hospitalized Setting	Recruiting	No Results Available	Covid19	Biological: BAMLANIVIMAB
5	Expanded Access Program to Provide Bamlanivimab (LY3819253) for the Treatment of COVID-19	No longer available	No Results Available	COVID-19	Drug: Bamlanivimab
6	Treatment of Nosocomial COVID-19	Recruiting	No Results Available	Covid19	Nosocomial Infection
7	UPMC OPTIMISE-C19 Trial, a COVID-19 Study	Recruiting	No Results Available	Covid19	Biological: Lilly Bamlanivimab
8	A Study of LY3819253 (LY-CoV555) in Participants Hospitalized for COVID-19	Completed	No Results Available	COVID-19	Drug: LY3819253
9	ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19	Recruiting	No Results Available	Coronavirus	Covid19
10	A Study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV016) in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: LY3819253
11	A Study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV016) in Preventing SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Nursing Home Residents and Staff	Completed	No Results Available	COVID-19	SARS-CoV2
12	A Study of Immune System Proteins in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: LY3819253
13	Prevention of COVID-19 Complications in High-risk Subjects Infected by SARS-CoV-2 and Eligible for Treatment Under a Cohort ATU ('Autorisation Temporaire d'Utilisation'). A Prospectvie Cohort.	Not yet recruiting	No Results Available	SARS-CoV Infection	Covid19
14	Medical Herbs Inhibit Inflammation Directing T Cells to Kill the COVID-19 Virus (COVID)	Recruiting	No Results Available	Covid19 Virus Infection	Dietary Supplement: Inflammation (I)

Fuente: adaptación a partir de datos de *Clinical Trials*. Fecha de consulta 31/10/2021

## Resultados Clínicos

**Bamlanivimab en pacientes ambulatorios:** Estudio de Chen et al(13). Análisis interino realizado sobre un Ensayo clínico, Fase 2, doble ciego, controlado con placebo, en

pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado, n: 452 pacientes. El desenlace primario fue la medición de la carga viral mediante RT-PCR en hisopado nasofaríngeo.

Desenlace secundario: Hospitalizaciones o visitas a urgencias, 1,6 % en grupo bamlanivimab vs 6,3 % en el grupo placebo

Conclusiones:

- La carga viral no es un desenlace validado de progresión o recuperación de la enfermedad. Argyropoulos, KV et. al., Fajnziber J, et al, Tan, L, et al.(16–18)
- Las hospitalizaciones o visitas a urgencias son muy pocas. Debido al escaso número de eventos, no se puede llegar a conclusiones sobre la eficacia del medicamento.

**Bamlanivimab en pacientes hospitalizados:** En el ensayo clínico, controlado con placebo, aleatorizado. 326 pacientes hospitalizados, 163 tratados con bamlanivimab. Se suspendió el reclutamiento por futilidad de la intervención. Lundgren JD, et al.(14)

Conclusiones

- El tratamiento con el aMb no ofrece ningún beneficio en pacientes hospitalizados con COVID-19

**Bamlanivimab como monoterapia o combinada con etesevimab:** Este ensayo clínico realizado por de Gottlieb RL, et al.(15), en 577 pacientes con COVID-19 leve a moderado, asignados a tres brazos: Bamlanivimab, Bamlanivimab + Etesevimab o placebo.

El desenlace primario medido es la carga viral, la cual en el grupo tratado con la combinación Bamlanivimab-Etesivimab mostró una reducción significativa.

Conclusiones:

- Este ensayo muestra que disminuye la carga viral en el grupo tratado con la combinación Bamlanivimab+Etesivimab.
- No se conoce cómo la modificación de la carga viral afecta el cuadro clínico.

**Bamlanivimab como monoterapia en residentes y personal de centros de enfermería especializada (ambulatorio):** Este ensayo clínico aleatorizado fase III incluyó 966 participantes asignados a Bamlanivimab (una única infusión intravenosa de 4200 mg) o placebo. Todos los participantes tenían 18 años o más y no tenían antecedentes conocidos de COVID-19. Los participantes proporcionaron hisopos nasales y nasofaríngeos (muestras de referencia) para la detección del SARS-CoV-2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y muestras de sangre para las pruebas

serológicas del SARS-CoV-2. El desenlace primario fue determinar la incidencia de COVID-19, definida como la detección de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR. Se observó que en el grupo con monoterapia -bamlanivimab- en comparación con placebo se redujo el riesgo de COVID-19 (8,5% frente a 15,2%; razón de posibilidades, 0,43 [IC del 95%, 0,28-0,68];  $p < 0,001$ ; diferencia de riesgo absoluto,  $-6,6$  [95 % IC,  $-10,7$  a  $-2,6$ ] puntos porcentuales). El día 57 se informaron cinco muertes atribuidas a COVID-19; todos ocurrieron en el grupo de placebo. Entre los 1175 participantes que recibieron el producto del estudio (población de seguridad), la tasa de participantes con eventos adversos fue del 20,1% en el grupo de bamlanivimab y del 18,9% en el grupo de placebo(19).

### Aprobación del uso de emergencia de Bamlanivimab

El 9 de noviembre de 2020 LA FDA emitió una autorización de uso de emergencia (EUA) para la terapia de aMb en investigación bamlanivimab, en el tratamiento de COVID-19 leve a moderado en pacientes con resultados positivos de la prueba viral directa del SARS-CoV-2. Esta autorización se emitió con base en los resultados obtenidos en el estudio de Chen et al. (13). Para los pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad, se produjeron hospitalizaciones y visitas a la sala de emergencias en un promedio del 3% de los pacientes tratados con bamlanivimab en comparación con el 10% de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, Ely Lilly solicitó a la FDA (16 de abril 2021) que revocara la autorización debido al problema de las variantes SARS-CoV-2 en los EE. UU(20). Según un análisis en curso de datos científicos emergentes, un aumento en las variantes virales que son resistentes a la monoterapia con bamlanivimab resultó en un alto riesgo de fracaso del tratamiento. Por lo tanto, la FDA determinó que los beneficios del bamlanivimab cuando se administra solo ya no prevalecen sobre los riesgos de su uso autorizado y por lo tanto revocó la autorización de uso de emergencia, manteniendo la autorización para tratamientos con aMb como REGEN-COV (casirivimab más imdevimab) y bamlanivimab más etesevimab, que se administran juntos para la misma indicación(20). En el comunicado de prensa divulgado el 26 de enero de 2021 por Ely Lilly (2021), fabricante de la combinación Bamlanivimab+Etesevimab, se revelan algunos detalles del ensayo clínico BLAZE 1, fase III. Al comparar el grupo tratado con la combinación Bamlanivimab+Etesevimab (n: 511 con 4 hospitalizaciones) con el grupo tratado con placebo (n: 258 con 15 hospitalizaciones) se observa una reducción del riesgo del 87%. Debido a que los datos son divulgados por el patrocinador del estudio, con un claro conflicto de intereses, el Centro de Evaluación de la Evidencia para las Decisiones en Salud, aplica

a esta información los criterios utilizados en los preprints y recuerda que estos son informes preliminares que no han sido revisados por pares. No deben considerarse concluyentes, guiar la práctica clínica, comportamientos relacionados con la salud, o ser reportados ante los medios de comunicación como información establecida.

(medRxiv: <https://www.medrxiv.org/about-biorxiv>)

Por su parte la Agencia Europea de Medicamentos, EMA (2021) emitió el 5 de marzo de 2021 las recomendaciones sobre el uso de la combinación de aMb: bamlanivimab + Etesevimab, La Agencia concluyó que bamlanivimab y etesevimab pueden usarse juntos para tratar COVID-19 confirmado en pacientes que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un alto riesgo de que su enfermedad COVID-19 se vuelva grave. La Agencia también analizó el uso de bamlanivimab solo y concluyó que, a pesar de las incertidumbres sobre los beneficios de la monoterapia, se puede considerar una opción de tratamiento.

### Reacciones adversas FDA (2021)

Hay poca información clínica disponible sobre el Bamlanivimab. Pueden ocurrir eventos adversos serios e inesperados que no han sido reportados con anterioridad. Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxis, se han observado con la administración de bamlanivimab. Se ha informado un empeoramiento clínico de COVID-19 después de la administración de bamlanivimab y puede incluir signos o síntomas de fiebre, hipoxia o aumento de la dificultad respiratoria, arritmia (por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia sinusal, bradicardia), fatiga y estado mental alterado. Algunos de estos eventos requirieron hospitalización. No se sabe si estos eventos estuvieron relacionados con el uso de bamlanivimab o se debieron a la progresión de COVID-19.

Las reacciones adversas del bamlanivimab reportadas en el estudio de Chen et al. (13) y las de Lundgren et al. (14), tienen un comportamiento similar al placebo, como se puede observar en la tabla 2.

**Tabla 2.** Reacciones adversas de bamlanivimab versus placebo

Reacción Adversa	Placebo N=307	Bamlanivimab N=472
Nausea	3%	6%
Diarrea	4%	5%
Mareos	1%	4%
Dolor de cabeza	2%	3%

Prurito	1%	3%
Vómitos	2%	3%

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de Chen y Lundgren(13,14)

### Otros resultados evaluados

La mejoría clínica no ha sido un resultado buscado en los estudios publicados a la fecha. El tamaño de muestra ha sido calculado para cumplir el objetivo primario, la determinación de los cambios en la carga viral asociada al uso de los medicamentos evaluados. Hacer bajo estas condiciones, estimaciones de otras variables poco frecuentes como las hospitalizaciones, o visitas a urgencias, no son confiables.

Por ello los datos no muestran un efecto claro en la mejoría en ninguna de las escalas de progresión de la OMS, además de tener un bajo nivel de evidencia. Se observa una leve mejoría en los días 2 a 6, pero no es claro su significado estadístico. Los estudios del bamlanivimab, así como los de bamlanivimab junto con etesevimab en los pacientes con COVID-19 se resumen en la tabla GRADE.

### Estudios observacionales

Al revisar la evidencia de los estudios con datos de la vida real se encontraron 5 investigaciones, de los cuales 4 están como informes preprint (tabla 3). Estos estudios presentan limitaciones que son inherentes a datos observacionales. En general los estudios presentan diferencias entre los grupos de comparación (sesgo de selección) y confusión residual debido a los factores de confusión no medidos que pudieron influir en las estimaciones de los estudios.

En el estudio reportado por Mohammad M et al(21), con diseño caso control (retrospectivo), que incluyó un total de 246 participantes de instalaciones de cuidado a largo plazo, diagnosticados con infección leve a moderada por COVID-19 con PCR desde el 15 de noviembre de 2020 hasta el 31 de enero de 2021, evaluaron los resultados clínicos de los pacientes que recibieron LY-CoV555 en comparación con aquellos que no recibieron este tratamiento. Un total de 160 casos fueron expuestos al tratamiento con LY-CoV555 (dosis única de 700 mg, infusión intravenosa), y 85 pacientes fueron controles. La edad media de toda la muestra fue de 82,4 años. El 52% de los pacientes (n = 129) eran mujeres. Al final del estudio, el 92% (148/160) del grupo expuesto estaba vivo o no fue trasladado al hospital en comparación con el 79% (68/86) de los pacientes del grupo no expuesto (OR =3,23;



IC95%: 1,48-7,31, valor de  $p = 0,0032$ ). El 3% (5/160) de los pacientes murieron en el grupo expuesto en comparación con el 10% (9/86) de los pacientes que murieron en el grupo no expuesto (OR = 0,25, IC 95%:0,1, 0,85,  $p$ -valor = 0.0257). El 4,37% (7/160) de los pacientes del grupo expuesto y el 10,46% (9/86) de los pacientes del grupo no expuesto fueron trasladados al hospital (OR = 0,35; IC95% 0,15-1,08, valor de  $p = 0,0793$ ). De acuerdo con estos hallazgos los autores concluyen que el tratamiento temprano con el aMb LY-CoV555 se asocia con una disminución de la mortalidad entre los pacientes de alto riesgo con infección leve a moderada por COVID-19. Aunque no es estadísticamente significativo, hubo una tendencia hacia un menor riesgo de hospitalización en pacientes tratados con LY-CoV555 I(21).

Jarrett et al (preprint) (22) a partir de un estudio de cohorte retrospectiva describieron los resultados de los pacientes que recibieron terapia de infusión de MAB en Northwell Health, en Nueva York. Durante el período de estudio, 2.818 pacientes adultos recibieron infusión de MAB. Después de la terapia y dentro de los 28 días de la prueba COVID-19, 123 pacientes (4,4%) se presentaron al servicio de urgencias y fueron dados de alta y 145 pacientes (5,1%) fueron hospitalizados. Estos 145 pacientes se compararon con 200 controles que eran elegibles para la terapia con MAB, pero no la recibieron, y fueron hospitalizados. En el grupo de MAB, 16 (11%) pacientes cumplieron el resultado primario de mortalidad hospitalaria, frente a 21 (10,5%) en el grupo de control. La razón de riesgo (HR) para el tiempo hasta la mortalidad hospitalaria para el grupo de MAB fue de 1,38 (IC95%0,696-2,719). Modelos ajustados por datos demográficos (HR 1,1, IC 95% 0,53-2,23), demografía e índice de comorbilidad de Charlson (ICC) (HR 1,22, IC 95% 0,573-2,59), no demostraron significancia estadística. Según los datos de este estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron la terapia con MBA y los que no la recibieron en cuanto a los desenlaces evaluados(22)

Webb et al (preprint)(23) realizaron un estudio de cohorte observacional utilizando la metodología de emulación de prueba objetivo y de inferencia causal en grupos de pre y post implementación con el objetivo de estimar la efectividad de la infusión de MAb en pacientes ambulatorios con COVID-19 sintomático temprano con alto riesgo de hospitalización. El estudio identificó 7404 pacientes que habrían sido elegibles para MAB en una cohorte previa a la implementación (del 1 de julio al 27 de noviembre de 2020). En el período posterior a la implementación (28 de noviembre de 2020-28 de enero de 2021), 594 recibieron tratamiento con MAb y 5536 pacientes elegibles para MAb no lo recibieron. Entre los receptores de MAb, 479 (80,6%) recibieron bamlanivimab y 115 (19,4%)

casirivimab / imdevimab. La visita al departamento de emergencias u hospitalización dentro de los 14 días posteriores a la prueba positiva ocurrió en 75 (12,6%) pacientes que recibieron MAb, 1018 (18,4%) controles contemporáneos y 1525 (20,6%) pacientes en la cohorte de preimplementación. El tratamiento con MAb se asoció con menos visitas posteriores al departamento de emergencias y hospitalizaciones (razón de probabilidades que estima el efecto promedio del tratamiento 0,69; IC95%: 0,60-0,79). Después de la implementación, la probabilidad de visita al departamento de emergencias u hospitalización ponderada por la propensión disminuyó en un 0,7% por día (IC95%: 0,03-0,10%,  $p < 0,001$ ). En general, 7 (1,2%) pacientes con MAb experimentaron un evento adverso; dos (0,3%) se consideraron graves. En el análisis exploratorio, el efecto de casirivimab/imdevimab versus bamlanivimab no fue significativo (OR 0,52; IC 95%: 0,17-1,63;  $p = 0,26$ ). De acuerdo a estos hallazgos los autores concluyen que la infusión de aMb dentro de los siete días de la aparición de los síntomas en adultos ambulatorios de alto riesgo con COVID-19 parece prevenir la utilización posterior a urgencia y hospitalización(23).

Rainwater-Lovett, et al (24) (preprint) revisaron los registros de salud electrónicos de los pacientes con SARS-CoV-2 en un solo centro médico en los Estados Unidos que inició las infusiones de mAb en enero de 2021 con el apoyo del Sistema Médico Nacional para Desastres del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. Los pacientes que recibieron mAb se compararon con los pacientes no tratados del período de tiempo antes de la disponibilidad de mAb que cumplían los criterios de elegibilidad para el tratamiento con mAb. Midió el efecto del tratamiento con mAb sobre el riesgo de hospitalización o visita al servicio de urgencias dentro de los 30 días posteriores al COVID-19 confirmado por laboratorio. De 598 pacientes con COVID-19, 270 (45%) recibieron bamlanivimab y 328 (55%) no recibieron tratamiento. Entre los pacientes tratados, 5/270 (1,9%) se presentaron al servicio de urgencia o requirieron hospitalización dentro de los 30 días de una prueba de SARS-CoV-2 positiva, en comparación con 39/328 (12%) pacientes no tratados ( $p < 0,001$ ). Después de ajustar por edad, sexo y comorbilidades, el riesgo de consulta al servicio de urgencias u hospitalización fue un 82% menor en los pacientes tratados con mAb en comparación con los pacientes no tratados (IC95%: 66% -94%). De acuerdo con estos datos los autores concluyeron que el tratamiento con mAb disminuyó significativamente el riesgo de consulta a urgencias u hospitalización(24).

Bariola et al (25) (preprint) Compararon pacientes que recibieron mAb con pacientes que cumplieron con los criterios, pero no recibieron mAb desde diciembre de 2020 hasta marzo de 2021. La selección de la población del estudio utilizó puntuaciones de propensión para



igualar 1:1 por probabilidad de recibir mAb. El desenlace primario fue la hospitalización o la mortalidad por todas las causas dentro de los 28 días; el desenlace secundario fue la hospitalización o la visita al servicio de urgencias sin hospitalización dentro de los 28 días. La población de estudio incluyó 234 pacientes que recibieron mAb y 234 pacientes de comparación emparejados que no recibieron mAb. Los pacientes que recibieron mAb tuvieron menos probabilidades de sufrir hospitalización o mortalidad (OR 0,31, IC95% 0,17-0,56,  $p = 0,00001$ ) y hospitalización o visita al servicio de urgencias sin hospitalización (OR 0,50, IC95% 0,43-0,83,  $p = 0,007$ ). El impacto del mAb fue más pronunciado en la prevención de la hospitalización (entre todos los grupos de edad, OR 0,35, IC del 95%: 0,19-0,66,  $p = 0,001$ ) que la mortalidad o la visita al servicio de urgencias sin hospitalización, y se asoció más fuertemente con pacientes de 65 años o más (resultado primario OR 0,28; IC95%:0,14-0,56,  $p=0,0003$ ). Los autores concluyen que la monoterapia con bamlanivimab se asoció con una reducción en el resultado combinado de hospitalizaciones y mortalidad en pacientes con COVID-19 leve-moderado. El beneficio puede ser mayor en la prevención de la hospitalización en pacientes de 65 años o más(25)

**Tabla 3 resumen estudios observacionales**

Autor/año	Diseño	Objetivo	Ambiente	Exposición/tratamiento	Desenlaces	Participantes/características	Resultados	Conclusión
Mohammud M, 2021	Caso control retrospectivo	Evaluar los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 con síntomas leves a moderados que recibieron LY-CoV555 en comparación con aquellos que no recibieron este tratamiento	Instalaciones de cuidado a largo plazo	Se expusieron 160 casos al tratamiento con LY-CoV555 (dosis única de 700 mg, infusión intravenosa). Ochenta y seis (86) pacientes eran controles, no recibieron anticuerpos monoclonales	Mortalidad; hospitalización;	N=246(casos:160; controles:86); Media de edad:82,4 años	<b>No hospitalizados:</b> (OR 3,23; IC95%1,48-7,31, valor p = 0,0032); <b>Mortalidad:</b> (OR = 0,25, IC95%0,1-0,85, valor p = 0.0257); <b>Hospitalizados:</b> (OR = 0,35; IC 95%0,15- 1.08, valor p = 0.0793)	El tratamiento temprano con el anticuerpo monoclonal LY-CoV555 se asocia con una disminución de la mortalidad entre los pacientes de alto riesgo con infección leve a moderada por COVID-19. los datos evidencian menor probabilidad de hospitalización en pacientes tratados con LY-CoV555, pero no fue estadísticamente significativo. Limitaciones: existen algunas diferencias en las características basales del grupo de casos y controles (sesgo de selección), confusión residual
Jarrett M, 2021(preprint)	Cohorte retrospectiva	Describir los resultados de los pacientes que recibieron terapia de infusión de MAB en Northwell Health, en Nueva York.	Ambulatorios; servicios de urgencias	Los 2818 pacientes recibieron MBA de los cuales 145(5,1%) fueron hospitalizados, comparados con 200 pacientes que no recibieron terapia con MBA y que fueron hospitalizados. MBA:(Bamlanivimab y Casirivimab/Imdevimab)	Mortalidad hospitalaria; hospitalización dentro de los 28 días posteriores a una prueba positiva para COVID-19 en los pacientes que recibieron terapia con MAB.	N=345(recibieron terapia:145; control:200); Media de edad:82,4 años	<b>Mortalidad hospitalaria:</b> En el grupo de MAB, 16 (11%) vs 21 (10,5%) en el grupo de control; valor p=0,41; <b>Hospitalizados</b> (ajustados por variables demográficas): HR 1,1; IC95%0,53-2,23; <b>Hospitalizados</b> (ajustados por variables demográficas y score charlson):HR 1,22; IC95%0,57-2,59	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron la terapia con MBA y los que no la recibieron en cuanto a los desenlaces evaluados  Limitaciones: tamaño muestral, baja tasa de eventos, sesgo de selección

Webb B, 2021 (preprint)	Cohorte	Estimar la efectividad de la infusión de MAb en una cohorte del mundo real de pacientes ambulatorios, con COVID-19 sintomático, con alto riesgo de hospitalización.	Ambulatorios	Una única perfusión intravenosa de bamlanivimab 700 mg o casirivimab / imdevimab 1200 mg / 1200 mg. 594 adultos de alto riesgo y sintomáticos tempranos con COVID-19 tratados con infusión de MAb se compararon con 5536 controles contemporáneos usando la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento y con 7404 pacientes en una cohorte previa a la implementación usando un análisis de series de tiempo interrumpido ponderado por propensión	Utilización servicio de urgencias u hospitalización dentro de los 14 días posteriores al resultado positivo.	N=13,534 pacientes ambulatorios adultos de alto riesgo con COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas.	<b>Utilización servicio de urgencias u hospitalización:</b> OR 0,69IC95%: 0,60-0,79; Después de la implementación del MAb, la probabilidad de visita al departamento de urgencias u hospitalización disminuyó en un 0,7% por día, IC95%: 0,03-0,10%, p <0,001	La infusión de anticuerpos monoclonales dentro de los siete días de la aparición de los síntomas en adultos ambulatorios de alto riesgo con COVID-19 parece prevenir la utilización posterior a urgencia y hospitalización  Limitaciones: confusión residual (los resultados no fueron ajustados por comorbilidades, variables sociodemográficas)
Rainwater-Lovett K, 2021 (preprint)	Transversal	Determinar el efecto del tratamiento con mAb sobre el riesgo de hospitalización o visita al departamento de urgencias en pacientes con COVID-19 leve a moderado dentro de los 30 días posteriores al COVID-19 confirmado por laboratorio.	Ambulatorios	598 pacientes, 270 de los cuales (45%) eran elegibles y recibieron bamlanivimab durante una sola semana en enero de 2021, que comprenden el grupo tratado. Un total de 328 pacientes no tratados (55%) sirvieron como población de comparación. Estos pacientes no tratados representaban a personas que habrían sido elegibles para la infusión de mAb si el tratamiento hubiera estado disponible en el momento de los resultados de la prueba viral COVID-19 positivos.	Utilización de servicios de urgencias u hospitalización dentro de los 30 días de una prueba de SARS-CoV-2 positiva	N=598(recibieron terapia:270; control:328); Media de edad:62,3 años	<b>Utilización de servicios de urgencias u hospitalización:</b> en el grupo MAB 5/270 (1,9%) vs 39/328 (12%) pacientes no tratados (p <0,001); y 82% IC95%: 66% -94% menor la en los pacientes tratados con MAB vs con los pacientes no tratados	El tratamiento con anticuerpos monoclonales redujo significativamente el riesgo de una visita posterior al departamento de emergencias u hospitalización dentro de los 30 días posteriores a una prueba viral del SARS-CoV-2 positiva.  Limitaciones: existen algunas diferencias en las características basales en los grupos de comparación (sesgo de selección), confusión residual

<p>Bariola J, 2021 (preprint)</p>	<p>Cohorte</p>	<p>Cuantificar el impacto de la monoterapia con bamlanivimab sobre las hospitalizaciones y la mortalidad, así como las visitas al servicio de urgencias sin hospitalización, entre pacientes ambulatorios con alto riesgo de complicaciones por COVID-19</p>	<p>Ambulatorios</p>	<p>234 pacientes recibieron bamlanivimab y 234 en el grupo control. se incluyeron en la población de estudio si completaron la infusión de mAb y lograron uno de los resultados de interés del estudio dentro de los 28 días posteriores a la infusión, o tuvieron 28 días de seguimiento sin un resultado.</p>	<p>Hospitalización o mortalidad; Hospitalización o visita al servicio de urgencias sin hospitalización:</p>	<p>N=468 (recibieron terapia:234; control:234). Media de edad:66.3 años</p>	<p>Hospitalización o mortalidad: (OR 0,31, IC95%0,17-0,56, p = 0,00001; Hospitalización o visita al servicio de urgencias sin hospitalización: OR 0,50, IC95% 0,43-0,83, p = 0,007). El impacto del mAb fue más pronunciado en la prevención de la hospitalización (entre todos los grupos de edad, OR 0,35, IC 95%: 0,19-0,66, p = 0,001) que la mortalidad o la visita al servicio de urgencias sin hospitalización, y se asoció más fuertemente con pacientes de 65 años o más. (resultado primario OR 0,28; IC 95%: 0,14-0,56, p = 0,0003).</p>	<p>La monoterapia con bamlanivimab se asoció con una reducción en el resultado combinado de hospitalizaciones y mortalidad en pacientes con COVID-19 leve-moderado. El beneficio puede ser mayor en la prevención de la hospitalización en pacientes de 65 años o más</p> <p>Limitaciones: existen algunas diferencias en las características basales en los grupos de comparación (sesgo de selección), confusión residual</p>
-----------------------------------	----------------	--	---------------------	---	---	---	---	---

## Anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 y variantes de interés del SARS-CoV-2

Algunas variantes de SARS-CoV-2 de interés o preocupación que albergan ciertas mutaciones han reducido marcadamente la susceptibilidad a bamlanivimab y pueden tener menor sensibilidad a etesevimab(26). Las combinaciones de aMb SARS-CoV-2 son inciertas y la prevalencia de estas variantes en diferentes regiones puede variar.

Variante B.1.1.7, según estudios de laboratorio conserva la susceptibilidad in vitro a los aMb anti-SARS-CoV-2 que están actualmente disponibles a través de autorización de uso de emergencia (27)

Variante B.1.351, incluye la mutación E484K, que da como resultado una marcada reducción en la susceptibilidad in vitro a bamlanivimab (28,29)de igual forma ocurre para bamlanivimab más etesevimab tiene una actividad notablemente reducida para dicha variante, aunque se desconocen las implicaciones clínicas de este hallazgo(27)

La variante P.1 incluye la mutación E484K, que da como resultado una marcada reducción de la susceptibilidad in vitro a bamlanivimab(27,28). Los estudios in vitro sugieren que bamlanivimab más etesevimab también tiene una actividad notablemente reducida contra la variante P.1. (27,28)

Variantes B.1.429/B.1.427 (también llamadas 20C / CAL.20C) que circulan en partes de los Estados Unidos, incluidos California, Arizona y Nevada, tienen la mutación L452R. Esta mutación está asociada con una marcada reducción de la susceptibilidad in vitro a bamlanivimab. Parece haber una modesta disminución in vitro de la susceptibilidad a la combinación de bamlanivimab y etesevimab, aunque se desconocen las implicaciones clínicas de este hallazgo(27).

Variante B.1.526 tiene la mutación E484K (circulando en Nueva York), que se asocia con una marcada reducción de la susceptibilidad in vitro al bamlanivimab. También parece haber una reducción in vitro de la susceptibilidad a la combinación de bamlanivimab y etesevimab, aunque se desconocen las implicaciones clínicas de este hallazgo(27).

### Conclusiones:

1. Las recomendaciones clínicas sobre el uso del bamlanivimab basadas en los resultados de los ensayos clínicos Fase II-III publicados, poseen un alto nivel de incertidumbre. Los desenlaces clínicos medidos y el reducido tamaño de muestra no ofrecen claridad sobre su eficacia. En un ensayo clínico fase III que determinó

la incidencia de COVID-19, definida como la detección de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, reportó que en el grupo con monoterapia -bamlanivimab- en comparación con placebo se redujo el riesgo de progresión de COVID-19.

2. La información divulgada por el fabricante sobre la eficacia del bamlanivimab en reducir el riesgo de hospitalización, visitas a urgencias y muerte, debe ser confirmada por fuentes académicas. El riesgo de sesgo es un factor latente.
3. De acuerdo a un análisis realizado sobre un aumento en las variantes virales que son resistentes a la monoterapia con bamlanivimab, lo que resultó en un alto riesgo de fracaso del tratamiento, por lo tanto, la autorización de su uso de emergencia fue REVOCADO en los EE.UU (20).
4. Etesevimab y bamlanivimab en terapia combinada parecen neutralizar más variantes emergentes de la COVID-19, en EE.UU que la monoterapia con bamlanivimab, aunque se desconocen las implicaciones clínicas de este hallazgo.
5. Aunque las agencias regulatorias (FDA, EMA) apoyarían el uso del bamlanivimab más etesevimab en el manejo del COVID-19, el perfil farmacológico de estos compuestos está incompleto y son medicamentos aún no aprobados. Las recomendaciones sobre su uso aún están en construcción.
6. En cuanto a los estudios que usan datos de la vida real se encontraron cinco investigaciones, de los cuales cuatro están como informes preprint. Estos estudios presentan limitaciones que son inherentes a datos observacionales. En general presentaron diferencias entre los grupos de comparación (sesgo de selección) y confusión residual debido a los factores de confusión no medidos que pudieron influir en las estimaciones de los estudios. Por otro lado, no evaluaron información sobre cepas variantes de SARS-CoV-2 antes o después de la terapia con bamlanivimab y/o bamlanivimab más etesevimab

### Consideraciones adicionales

De acuerdo con la declaración del panel de pautas de tratamiento de COVID-19 del NIH sobre la autorización de uso de emergencia de aMb Anti-SARS-CoV-2 para el tratamiento de COVID-19 que se publicó el 8 de abril de 2021(30), el panel recomienda el uso de la siguiente combinación de aMb anti-SARS-CoV-2 en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad donde las terapias basadas en aMb anti-SARS-CoV-2 pueden tener el mayor potencial de beneficio clínico durante las primeras etapas de la infección (Bamlanivimab 700 mg más etesevimab

1.400 mg (Alla: recomendación fuerte; evidencia: otros ensayos aleatorizados o análisis de subgrupos de ensayos aleatorizados). El tratamiento debe iniciarse lo antes posible después de que el paciente reciba un resultado positivo en una prueba de amplificación de ácido nucleico o antígeno del SARS-CoV-2 (NAAT) y dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas.

En las regiones donde son comunes las variantes del SARS-CoV-2 con susceptibilidad in vitro reducida a bamlanivimab más etesevimab, algunos miembros del panel preferirían usar casirivimab más imdevimab, aunque reconocen que no se sabe si los datos de susceptibilidad in vitro se correlacionan con los resultados clínicos.

El panel no recomienda el uso de aMb anti-SARS-CoV-2 para pacientes hospitalizados debido a COVID-19. Sin embargo, se debe considerar su uso para personas con COVID-19 leve a moderado que están hospitalizadas por un motivo diferente al COVID-19 pero que, por lo demás, cumplen con los criterios de la autorización de uso de emergencia(30)

### **Citar como**

Low E. Evaluación de Tecnología en Salud: Anticuerpos Monoclonales Bamlanivimab o su combinación con Etesevimab en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Instituto Global de Excelencia Clínica, Junio 2021

### **Referencias**

1. The U.S. Foods and Drugs Administration. Emergency Use Authorization. Bamlanivimab and Etesevimab Authorized States, Territories, and U.S. Jurisdictions [Internet]. FDA. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
2. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Oct;385(15):1382-1392. doi: 10.1056/NEJMoa2102685.
3. Pommeret F, Colomba J, Bigenwald C, Laparra A, Bockel S, Bayle A, et al. Bamlanivimab + etesevimab therapy induces SARS-CoV-2 immune escape mutations and secondary clinical deterioration in COVID-19 patients with B-cell malignancies. *Vol. 32, Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021. p. 1445-1447. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.015.
4. Doggrell SA. Do we need bamlanivimab? Is etesevimab a key to treating Covid-19?

- Expert Opin Biol Ther. 2021 Sep;1-4. doi: 10.1080/14712598.2021.1985458.
5. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Díaz Martínez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Sep;374:n2231. doi: 10.1136/bmj.n2231.
  6. Falcone M, Tiseo G, Valoriani B, Barbieri C, Occhineri S, Mazzetti P, et al. Efficacy of Bamlanivimab/Etesevimab and Casirivimab/Imdevimab in Preventing Progression to Severe COVID-19 and Role of Variants of Concern. *Infect Dis Ther*. 2021 Aug;1-10. doi: 10.1007/s40121-021-00525-4.
  7. Liu JKH. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg*. 2014 Dec;3(4):113-116. doi: 10.1016/j.amsu.2014.09.001.
  8. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020 Sep;129:110337. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110337.
  9. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
  10. Macera M, De Angelis G, Sagnelli C, Coppola N, Covid-Group V. Clinical Presentation of COVID-19: Case Series and Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul;17(14):1-11. doi: 10.3390/ijerph17145062.
  11. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug;20(8):e192–7.
  12. The U.S. Foods and Drugs Administration. Bamlanivimab and Etesevimab EUA Letter of Authorization [Internet]. FDA. 2021 [cited 2021 Oct 27]. Available from: <https://www.fda.gov/media/145801/download>
  13. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan;384(3):229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849.
  14. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar;384(10):905-914. doi: 10.1056/NEJMoa2033130.
  15. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in



- Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Feb;325(7):632-644. doi: 10.1001/jama.2021.0202.
16. Argyropoulos K V, Serrano A, Hu J, Black M, Feng X, Shen G, et al. Association of Initial Viral Load in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Patients with Outcome and Symptoms. *Am J Pathol*. 2020 Sep;190(9):1881-1887. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.001.
  17. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*. 2020 Oct;11(1):5493. doi: 10.1038/s41467-020-19057-5.
  18. Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Li Y, et al. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. *Med (New York, NY)*. 2020/05/19. 2020 Dec;1(1):128-138.e3. doi: 10.1016/j.medj.2020.05.002.
  19. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jun;46-55. doi: 10.1001/jama.2021.8828.
  20. The U.S. Foods and Drugs Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab [Internet]. FDA. 2021 [cited 2021 Oct 27]. Available from: <https://www.fda.gov/media/143603/download>
  21. Alam MM, Mahmud S, Aggarwal S, Fathma S, Al Mahi N, Shibli MS, et al. Clinical Impact of the Early Use of Monoclonal Antibody LY-CoV555 (Bamlanivimab) on Mortality and Hospitalization Among Elderly Nursing Home Patients: A Multicenter Retrospective Study. *Cureus*. 2021 May;13(5):e14933. doi: 10.7759/cureus.14933.
  22. Jarrett M, Licht WB, Bock K, Brown Z, Hirsch JS, Coppa K, et al. Early Experience With Neutralizing Monoclonal Antibody Therapy For COVID-19. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.04.09.21255219.
  23. Webb BJ, Buckel W, Vento T, Butler AM, Grisel N, Brown SM, et al. Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.03.15.21253646.
  24. Rainwater-Lovett K, Redd JT, Stewart MA, Calles NE, Cuff T, Fang M, et al. Real-world Effect of Monoclonal Antibody Treatment in COVID-19 Patients in a Diverse Population in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2021

Jan;2021.04.08.21254705. doi: 10.1093/ofid/ofab398.

25. Bariola JR, McCreary EK, Wadas RJ, Kip KE, Marroquin OC, Minnier T, et al. Impact of monoclonal antibody treatment on hospitalization and mortality among non-hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. medRxiv. 2021  
Jan;2021.03.25.21254322.
26. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. CDC. 2020.
27. FDA. U.S. Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COVTM (casirivimab with imdevimab). 2020;564(1):1–36.
28. Wang P, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. bioRxiv. 2021  
Jan;2021.01.25.428137.
29. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature. 2021;doi: 10.1038/s41586-021-03398-2.
30. NIH National Institutes of Health. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. 2021.

## ANEXOS

### Anexo 1. Evaluación Grade de artículos de Chen y Lundgren del bamlanivimab

Evaluación de Certidumbre							Nº de pacientes		Efecto		Certidumbre
Número de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LY-CoV55	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza
<b>Incidencia de la conversión viral negativa D3 - no se ha informado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Incidencia de la conversión viral negativa D7</b>											
1 <sup>b</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	serios <sup>c</sup>	muy serios <sup>d</sup>	ninguno	30/309 (9.7%)	16/152 (10.5%)	RR 0.92 (0.52 to 1.64)	8 menos por cada 1,000 (de 51 menos a 67 más)	⊕○○○ MUY BAJA
<b>Mejora clínica D7</b>											
1 <sup>e</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	serios <sup>f</sup>	serios <sup>g</sup>	ninguno	90/169 (53.3%)	85/157 (54.1%)	RR 0.98 (0.80 to 1.20)	11 menos por cada 1,000 (de 108 menos a 108 más)	⊕⊕○○ BAJO
<b>Mejora clínica D14-D28 - no se ha informado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Puntuación de progresión de la OMS (nivel 6 o superior) D7</b>											
1 <sup>e</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	serios <sup>f</sup>	muy serios <sup>d</sup>	ninguno	34/169 (20.1%)	27/157 (17.2%)	RR 1.17 (0.74 to 1.85)	29 más por cada 1,000 (desde 45 menos hasta 146 más)	⊕○○○ MUY BAJA
<b>Puntuación de progresión de la OMS (nivel 6 o superior) D14-D28 - no se informa</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Puntuación de progresión de la OMS (nivel 7 o superior) D7</b>											
1 <sup>e</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	serios <sup>f</sup>	muy serios <sup>d</sup>	ninguno	9/169 (5.3%)	5/157 (3.2%)	RR 1.67	21 más por cada 1,000	⊕○○○

									(0.57 to 4.88)	(de 14 menos a 124 más)	MUY BAJA
<b>Puntuación de progresión de la OMS (nivel 7 o superior) D14-D28 - no se informa</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Mortalidad por todas las causas D7</b>											
2 <sup>h</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	no serios	muy serios <sup>i</sup>	ninguno					⊕⊕○○ BAJO
<b>Mortalidad por todas las causas D14-D28</b>											
2 <sup>h</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	no serios	muy serios <sup>i</sup>	ninguno	6/484 (1.2%)	4/307 (1.3%)	RR 1.39 (0.40 to 4.85)	5 más por cada 1,000 (de 8 menos a 50 más)	⊕⊕○○ BAJO
<b>Eventos adversos</b>											
1 <sup>b</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	no serios <sup>j</sup>	muy serios <sup>g</sup>	ninguno	69/317 (21.8%)	35/150 (23.3%)	RR 0.93 (0.65 to 1.33)	16 menos por cada 1,000 (de 82 menos a 77 más)	⊕⊕○○ BAJO
<b>Eventos adversos Serios</b>											
2 <sup>h</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	no serios <sup>j</sup>	muy serios <sup>g</sup>	ninguno	5/486 (1.0%)	6/307 (2.0%)	RR 0.73 (0.22 to 2.41)	5 menos por cada 1,000 (de 15 menos a 28 más)	⊕⊕○○ BAJO
<b>CI: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo</b>											

a. Last update: Enero 19, 2021

b. Chen P, (BLAZE-1), 2020

c. Indirectness rebajado en 1 nivel: a pesar del diseño multicéntrico, se trata de un único estudio de un solo país, por lo que los resultados en esta población podrían no ser generalizables a otros entornos.

d. Imprecisión rebajada en 2 niveles: debido al amplio intervalo de confianza consistente con la posibilidad de beneficio y la posibilidad de daño y el bajo número de participantes

e. Lundgren J, (ACTIV-3/TICO), 2020

f. Indirectness rebajado en 1 nivel: a pesar del diseño multicéntrico, se trata de un único estudio de un solo país, por lo que los resultados en esta población podrían no ser generalizables a otros entornos.

g. Imprecisión rebajada en 1 nivel: debido al bajo número de eventos y/o participantes

h. Chen P, (BLAZE-1), 2020; Lundgren J, (ACTIV-3/TICO), 2020

i. Imprecisión rebajada en 2 niveles: ausencia de eventos en ambos grupos y bajo número de participantes

j. Suponemos que las tasas de eventos adversos y los correspondientes riesgos relativos son similares en los distintos entornos; por lo tanto, no se ha rebajado la calificación de indirecta.

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo GRADE

Certeza alta: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: Es probable que el efecto verdadero se acerque a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

## Anexo 2. Evaluación del estudio de Gottlieb: Bamlanivimab más Etesevimab

Evaluación de Certidumbre							Nº de pacientes		Efecto	Certidumbre
Número de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirecta	Impresión	Otras consideraciones	LY-CoV555	Placebo	Relativo (95% CI)	Certeza
<b>Incidencia de la conversión viral negativa D3 - no se ha informado</b>										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Incidencia de la conversión viral negativa D7</b>							11,03%			
<sup>1 b</sup>	estudios aleatorizados	Algunas preocupaciones relacionadas con datos ausentes.	no seria	seria	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	14/100 (14%)	16/145 (11%)	RR 1.27 (0.65 to 2.48)	⊕○ ○○ MUY BAJA
<b>Mejora clínica D7</b>	no reportada									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Mejora clínica D14-D28 - no se ha informado</b>										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Puntuación de progresión de la OMS (nivel 6 o superior) D7</b>	no reportada									
<sup>1 o</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	serios <sup>i</sup>	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	34/169 (20.1%)	27/157 (17.2%)	RR 1.17 (0.74 to 1.85)	⊕○ ○○ MUY BAJA
<b>Puntuación de progresión de la OMS (nivel 6 o superior) D14-D28 - no se informa</b>										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Puntuación de progresión de la OMS (nivel 7 o superior) D7</b>	no reportada									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Puntuación de progresión de la OMS (nivel 7 o superior) D14-D28 - no se informa</b>										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Mortalidad por todas las causas D7</b>										
<sup>2 b</sup>	estudio aleatorizado	no serios	no serios	no serio <sup>s</sup>	muy serio <sup>i</sup>	ninguno	LY-CoV555: 0/114 Placebo: 0/161; No se calcularon los efectos absolutos debido a que no hubo eventos en el grupo de control		⊕⊕○ ○	BAJO
<b>Mortalidad por todas las causas D14-D28</b>										
<sup>2 h</sup>	estudios aleatorizados	no serios	no serios	no serio <sup>s</sup>	muy serio <sup>i</sup>	ninguno	LY-CoV555: 0/114 Placebo: 0/161; No se calcularon los efectos absolutos debido a que no hubo eventos en el grupo de control		⊕⊕○ ○	BAJO
<b>Eventos adversos</b>										
<sup>1 b</sup>	estudio aleatorizado	no serios	no serios	no serio <sup>s</sup> <sup>i</sup>	muy serio <sup>g</sup>	ninguno	19/114 (16.7%)	42/161 (26.1%)	RR 0.64 (0.39 a 1.04)	⊕⊕○ ○ BAJO

<b>Eventos adversos Serios</b>												
	estudios aleatorizados	no serios	no serios	no serios	muy serios	ninguno	1/114 (1.0%)	1/161 (2.0%)	<b>RR 1.41</b>	⊕⊕○		
<sup>2</sup> h									(0.09 a 22.35)	○		
<b>CI: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo</b>												BAJO

b. Chen P, (BLAZE-1), 2020

c. Indirectness rebajado en 1 nivel: a pesar del diseño multicéntrico, se trata de un único estudio de un solo país, por lo que los resultados en esta población podrían no ser generalizables a otros entornos.

d. Imprecisión rebajada en 2 niveles: debido al amplio intervalo de confianza consistente con la posibilidad de beneficio y la posibilidad de daño y el bajo número de participantes

e. Lundgren J, (ACTIV-3/TICO), 2020

f. Indirectness rebajado en 1 nivel: a pesar del diseño multicéntrico, se trata de un único estudio de un solo país, por lo que los resultados en esta población podrían no ser generalizables a otros entornos.

g. Imprecisión rebajada en 1 nivel: debido al bajo número de eventos y/o participantes

h. Chen P, (BLAZE-1), 2020; Lundgren J, (ACTIV-3/TICO), 2020

i. Imprecisión rebajada en 2 niveles: ausencia de eventos en ambos grupos y bajo número de participantes

j. Suponemos que las tasas de eventos adversos y los correspondientes riesgos relativos son similares en los distintos entornos;

por lo tanto, no se ha rebajado la calificación de indirecta.

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo GRADE

Certeza alta: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: Es probable que el efecto verdadero se acerque a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

### Anexo 3. Ecuación de búsqueda

<b>Ecuación de Búsqueda- 1</b>	Search: bamlanivimab and covid-19 Filters: Abstract, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years (("bamlanivimab"[Supplementary Concept] OR "bamlanivimab"[All Fields]) AND ("covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ((y_5[Filter]) AND (fha[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])))
<b>Ecuación de Búsqueda- 2</b>	Search: <b>bamlanivimab and etesevimab</b> Filters: <b>Abstract, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years</b> (("bamlanivimab"[Supplementary Concept] OR "bamlanivimab"[All Fields]) AND "etesevimab"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (fha[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])) <b>Translations</b> <b>bamlanivimab:</b> "bamlanivimab"[Supplementary Concept] OR "bamlanivimab"[All Fields]
<b>Ecuación de Búsqueda- 3</b>	Search: monoclonal antibody and covid Filters: Abstract, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years (("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields]) OR "monoclonal antibodies"[All Fields] OR ("monoclonal"[All Fields] AND "antibody"[All Fields]) OR "monoclonal antibody"[All Fields]) AND ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (fha[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])) <b>Translations</b> monoclonal antibody: "antibodies, monoclonal"[MeSH Terms] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields]) OR "monoclonal antibodies"[All Fields] OR



	("monoclonal"[All Fields] AND "antibody"[All Fields]) OR "monoclonal antibody"[All Fields] covid: "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "sars-cov-2"[All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid-19"[MeSH Terms] OR "covid-19"[All Field]
Estrategia de búsqueda actualización del 31-10-2021	Search: " <b>bamlanivimab etesevimab</b> " AND " <b>COVID-19</b> " Filters: <b>in the last 1 year</b> Sort by: <b>Publication Date</b> ("bamlanivimab etesevimab"[All Fields] AND "COVID-19"[All Fields]) AND (y_1[Filter])

#### Anexo 4. CATWOE

¿Quiénes son los beneficiarios directos de la tecnología?	Pacientes con COVID-19
¿Y cómo su uso afecta a los beneficiarios?	Disminuye la carga viral
¿Quiénes implementarán la tecnología?	Médicos especialistas
¿Qué es necesario impactar para el éxito de la tecnología?	Precisar las indicaciones para el inicio de terapia en tiempo de evolución de los síntomas y perfil de seguridad del paciente objetivo.,
¿Cuál es el propósito de la tecnología?	Disminuir la probabilidad de la hospitalización y muerte como consecuencia de la infección con COVID-19 en pacientes no hospitalizados con formas leves de la enfermedad
¿Cuál es la visión global de usar o no la tecnología?	Los anticuerpos monoclonales como el bamlanivimab y la combinación bamlanivimab+etesevimab en el contexto de la existencia de vacunas tienen utilidad limitada a pacientes que no se han vacunado o tienen contraindicación permanente frente a esta o se enferman a pesar de estar vacunados, con formas leves de la infección, y tienen factores de riesgo para volverse severas.
¿Cuáles son los impactos más amplios de usar o no la tecnología?	El uso de los anticuerpos monoclonales como parte de la terapéutica de las enfermedades infecciosas es un campo relativamente nuevo, y permitir su desarrollo puede ayudarnos a enfrentar potenciales crisis sanitarias en un futuro. Se requiere mayor investigación con estos aMb para precisar indicaciones, seguridad y eficacia.
¿Quién posee la tecnología que está siendo investigada?	Laboratorios Eli Lilly®
¿Qué papel jugará en su implementación, evaluación, seguimiento el dueño de la tecnología que está siendo investigada?	Patrocinador de los estudios pivotaes. Requiere vigilancia con datos reales, experimentos fase IV y monitoreo estricto a las datos dado el tipo de aprobación del medicamento por parte de la FDA (Uso de emergencia solo para los EE.UU)
¿Cuáles son las demandas y restricciones externas al Sistema en que se desplegará la tecnología?	Es un medicamento con disponibilidad muy restringida, que requiere un seguimiento de laboratorio y conducta clínica específica. No es útil en pacientes con formas graves de la

	enfermedad. No está aprobado por todas las agencias regulatorias de medicamentos
--	--

#### Anexo 5. TOXICIDAD

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	Bamlanivimab o la combinación bamlanivimab con etesevimab
¿Cuál es la indicación para la que se está evaluando la tecnología?	COVID-19
¿Cuál es tratamiento (tecnología actual) que se usa actualmente?	tratamiento sintomático, prevención
¿En comparación con la tecnología actual (tratamiento de hoy día) cómo son los efectos colaterales de la nueva tecnología propuesta o en evaluación?	No son claros. La tecnología de comparación con efectividad, eficacia y seguridad aprobadas por las agencias regulatorias son las vacunas.

#### Anexo 6. CALIDAD DE VIDA

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	Bamlanivimab o la combinación bamlanivimab con etesevimab
¿Con qué comparadores se está evaluando la QOL, OS, PFS, WB CG?	placebo
¿Cuál es el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología?	No ha sido evaluada
¿Cuál escala se uso para la evaluación de calidad de vida de los pacientes?	No ha sido evaluada
¿Cuál es la supervivencia total aportada por la tecnología a los pacientes?	No analizada de forma estricta. Se utiliza la incidencia de mortalidad a 30 días
¿Cuál es la Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLPE) o supervivencia libre de la enfermedad?	Desconocida
¿En qué medida la tecnología mejora el bienestar del cuidador?	No hay evidencia de incremento del bienestar del cuidador

#### Anexo 7. Análisis incidencia, prevalencia, mortalidad y morbilidad

¿Cuál es la patología que se resolverá con la tecnología?	COVID-19
¿Cuál es la tecnología que se está evaluando?	bamlanivimab o la combinación bamlanivimab con etesevimab

¿Cuál es la incidencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	Datos ampliamente variables entre el 2 al 20%
¿Cuál es la prevalencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	VARIABLES entre el 1 al 10%
¿Cuál es la mortalidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	entre el 0,1 al 3%
¿Cuál es la morbilidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	Incierta por los efectos en la cobertura de vacunación y la aparición de nuevas cepas.

### Anexo 8. Análisis PESTLEE (Político, Económico, Social, Tecnológico, Legal, Ético y Ecológico)

¿Cuál es el nombre de la tecnología a evaluar?	Bamlanivimab o la combinación bamlanivimab con etesevimab
¿Es el cambio tecnológico propuesto parecido a algo implementado o existente previamente?	Con el objetivo de la terapia propuesta coinciden los esquemas de vacunación aprobados contra COVID-19
¿El gobierno actual tiene una posición contraria desde el punto de vista ideológico a la incorporación de esta tecnología?	Desconocido
¿El gobierno actual tiene una estrategia de control de precios que puede impedir el acceso de la tecnología?	No
¿El gobierno tiene una iniciativa regulatoria en curso o prevista en el corto plazo (inferior a 2 años) para la tecnología o una categoría más amplia que la incluya?	Desconocido
En caso de haber contestado sí a cualquiera de los interrogantes anteriores, explique el porqué	La autorización de uso de bamlanivimab o la combinación bamlanivimab con etesevimab es temporal y está restringida a la duración de la pandemia y solamente aprobada para su uso de emergencias en los EE.UU.
¿El contexto macroeconómico actual es favorable a la introducción de una nueva tecnología?	No.
Explique en un párrafo su justificación de la respuesta previa (recuerde incluir como las siguientes variables empleo, nivel de precios, tipo de cambio y tasa de interés)	Es costosa, restringido su acceso y sin claridad en aspectos de seguridad y eficacia con un laboratorio en posición hegemónica en el mercado de medicamentos
¿La adopción de la tecnología implica un cambio en las costumbres o creencias arraigadas?	No
¿El uso de la tecnología va en contravía de una creencia o costumbre?	No
¿El uso de la tecnología es aceptable por las élites locales?	Sí
¿El uso de la tecnología es aceptable por los grupos no pertenecientes a las élites locales?	Desconocido
¿La tecnología de interés reemplaza a una existente?	Si
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál o cuáles reemplaza	Los esquemas de vacunación contra COVID-19

¿La tecnología en evaluación complementa a otra existente?	Sí
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál(es) tecnología(s) complementa	Sí al tratamiento sintomático actual
¿Cómo cree que esta tecnología afecta a otras existentes? Escriba su concepto.	Incierto. Aún persiste la incertidumbre de seguridad, eficacia y efectividad del aMb
¿El uso de la tecnología implica un cambio en la legislación?	Si, requiere la aprobación de uso de emergencia de la agencia nacional de medicamentos
¿El uso de la tecnología va en contravía de una ley o normativa?	No está autorizado su uso en territorios fuera de los EE.UU
¿Requiere para la implementación de la tecnología un cambio normativo?	Si. La aprobación de la agencia nacional regulatoria.
¿Viola el principio de autonomía de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de beneficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de no maleficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Algún paciente se perjudica por la implementación de la tecnología?	No
¿Algún individuo se perjudica por la implementación de la tecnología?(obligatoriamente se juzgan individuos distintos a los pacientes)	Si. Aún existe incertidumbre en aspectos de seguridad, eficacia y efectividad del medicamento
¿Viola el principio de justicia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Es reutilizable la tecnología?	No
Si la tecnología es reutilizable, ¿cuántas veces puede hacerse reuso tras desinfección?	Cero
Estime, ¿qué materiales componen la tecnología? puede escoger más de una	Ninguno. Es un medicamento
¿Existen en la organización mecanismos para eliminar la tecnología, una vez ha cumplido su vida útil?	No
¿El uso de la tecnología puede inducir la violación del valor Compasión?	No